



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 237/00</p>	<p>A2</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/54310</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02633</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 1999 (20.04.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 18 615.0 20. April 1998 (20.04.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häusererstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). MÖLLER, Achim [DE/DE]; Im Zaunrücken 10, D-67269 Grünstadt (DE). TREIBER, Hans-Jörg [DE/DE]; Sperberweg 1, D-68782 Brühl (DE). KNOPP, Monika [DE/DE]; Karl-Dillinger-Strasse 19, D-67071 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> </div> <div style="width: 48%; vertical-align: top;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p> </div> </div>		
<p>(54) Title: NEW SUBSTITUTED AMIDES, THEIR PRODUCTION AND THEIR USE</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE SUBSTITUIERTE AMIDE, DEREN HERSTELLUNG UND ANWENDUNG</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> <p style="margin-top: 10px;">(I)</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;"> <p>(a)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(b)</p> </div> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to cysteine protease inhibitors of the general formula (I), in which A is $-(CH_2)_p-R^1$, where R^1 can be pyrrolidine, morpholine, piperidine, $-NR^6$ and formula (a) and p can be 1 or 2; B can be possibly substituted phenyl, pyridyl, pyrimidyl and pyridazyl; D is a bond, $-(CH_2)_m$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$; R^2 is chlorine, bromine, fluorine, alkyl, $NHCO$ alkyl, $NHSO_2$ alkyl, NO_2, $-O$-alkyl and NH_2; R^3 is an alkyl which can carry a possibly substituted phenyl ring, indolyl ring and cyclohexyl ring; and Y is phenyl, pyridine, pyrimidine and pyrazine; R^4 is hydrogen, $COOR^9$ and $CO-Z$, where Z is $NR^{10}R^{11}$ and and formula (b); n is 0, 1 or 2 and m is 0, 1, 2, 3 or 4.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Cystein Protease Inhibitoren der allgemeinen Formel (I), worin A: $-(CH_2)_p-R^1$, wobei R^1 Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin, $-NR^6$ und Formel (a) sein kann und p eine Zahl 1 und 2; B: gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl und Pyridazyl bedeuten kann; D: eine Bindung, $-(CH_2)_m$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ sein kann; R^2: Chlor, Brom, Fluor, Alkyl, $NHCO$ Alkyl, $NHSO_2$-Alkyl, NO_2, $-O$-Alkyl und NH_2 bedeutet; R^3: Alkyl, der noch einen gegebenenfalls substituierten Phenyl-Ring, Indolyl-Ring und Cyclohexyl-Ring tragen kann; Y: Phenyl, Pyridin, Pyrimidin und Pyrazin; R^4: Wasserstoff, $COOR^9$ und $CO-Z$ bedeutet, worin Z $NR^{10}R^{11}$, und Formel (b) bedeutet; n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, und m eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Neue substituierte Amide, deren Herstellung und Anwendung

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Amide, die Inhibitoren von Enzymen, insbesondere Cystein-Proteasen, wie Calpain (= Calcium dependant cysteine proteases) und dessen Isoenzyme und Cathepsine, zum Beispiel B und L, darstellen.

10

Calpaine stellen intracelluläre, proteolytische Enzyme aus der Gruppe der sogenannten Cystein-Proteasen dar und werden in vielen Zellen gefunden. Calpaine werden durch erhöhte Kalziumkonzentration aktiviert, wobei man zwischen Calpain I oder

15

μ -Calpain, das durch μ -molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, und Calpain II oder m-Calpain, das durch m-molare Konzentrationen von Kalzium-Ionen aktiviert wird, unterscheidet (P. Johnson, *Int. J. Biochem.* 1990, 22(8), 811-22). Heute werden noch weitere Calpain-Isoenzyme postuliert (K. Suzuki et al.,

20

Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), 523-9).

Man vermutet, daß Calpaine in verschiedenen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Dazu gehören Spaltungen von regulatorischen Proteinen wie Protein-Kinase C, Cytoskelett-

25

Proteine wie MAP 2 und Spektrin, Muskelproteine, Proteinabbau in rheumatoider Arthritis, Proteine bei der Aktivierung von Plättchen, Neuropeptid-Metabolismus, Proteine in der Mitose und weitere, die in M.J. Barrett et al., *Life Sci.* 1991, 48, 1659-69 und K.K. Wang et al., *Trends in Pharmacol. Sci.*, 1994, 15, 412-9,

30

aufgeführt sind.

Bei verschiedenen pathophysiologischen Prozessen wurden erhöhte Calpain-Spiegel gemessen, zum Beispiel: Ischämien des Herzens (z.B. Herzinfarkt), der Niere oder des Zentralnervensystems (z.B.

35

"Stroke"), Entzündungen, Muskeldystrophien, Katarakten der Augen, Verletzungen des Zentralnervensystems (z.B. Trauma), Alzheimer Krankheit usw. (siehe K.K. Wang, oben). Man vermutet einen Zusammenhang dieser Krankheiten mit erhöhten und anhaltenden intrazellulären Kalziumspiegeln. Dadurch werden Kalzium-abhängige

40

Prozesse überaktiviert und unterliegen nicht mehr der physiologischen Regelung. Dementsprechend kann eine Überaktivierung von Calpainen auch pathophysiologische Prozesse auslösen.

Daher wurde postuliert, daß Inhibitoren der Calpain-Enzyme

45

für die Behandlung dieser Krankheiten nützlich sein können.

Verschiedene Untersuchungen bestätigen dies. So haben Seung-Chyul Hong et al., *Stroke* 1994, 25(3), 663-9 und R.T. Bartus et al.,

- Neurological Res.* 1995, 17, 249-58 eine neuroprotektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren in akuten neurodegenerativen Störungen oder Ischämien, wie sie nach Hirnschlag auftreten, gezeigt. Ebenso nach experimentellen Gehirntraumata verbesserten Calpain-Inhibitoren die Erholung der auftretenden Gedächtnisleistungsdefizite und neuromotrischen Störungen (K.E. Saatman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 3428-3433). C.L. Edelstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 7662-6, fand eine protektive Wirkung von Calpain-Inhibitoren auf durch Hypoxie geschädigten Nieren. Yoshida, Ken Ischi et al., *Jap. Circ. J.* 1995, 59(1), 40-8, konnten günstige Effekte von Calpain-Inhibitoren nach cardialen Schädigungen aufzeigen, die durch Ischämie oder Reperfusion erzeugt wurden. Da Calpain-Inhibitoren die Freisetzung von dem β -AP4-Protein hemmen, wurde eine potentielle Anwendung als Therapeutikum der Alzheimer Krankheit vorgeschlagen (J. Higaki et al., *Neuron*, 1995, 14, 651-59). Die Freisetzung von Interleukin-1 α wird ebenfalls durch Calpain-Inhibitoren gehemmt (N. Watanabe et al., *Cytokine* 1994, 6(6), 597-601). Weiterhin wurde gefunden, daß Calpain-Inhibitoren cytotoxische Effekte an Tumorzellen zeigen (E. Shiba et al. *20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res., Sendai Jp*, 1994, 25.-28.Sept., *Int. J. Oncol.* 5 (Suppl.), 1994, 381).
- Weitere mögliche Anwendungen von Calpain-Inhibitoren sind in K.K. Wang, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 1994, 15, 412-8, aufgeführt.

- Calpain-Inhibitoren sind in der Literatur bereits beschrieben worden. Überwiegend sind dies jedoch entweder irreversible oder peptidische Inhibitoren. Irreversible Inhibitoren sind in der Regel alkylierende Substanzen und haben den Nachteil, daß sie im Organismus unselektiv reagieren oder instabil sind. So zeigen diese Inhibitoren oft unerwünschte Nebeneffekte, wie Toxizität, und sind danach in der Anwendung eingeschränkt oder nicht brauchbar. Zu den irreveriblen Inhibitoren kann man zum Beispiel die Epoxide E 64 (E.B. McGowan et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989, 158, 432-5), α -Halogenketone (H. Angliker et al., *J. Med. Chem.* 1992, 35, 216-20) oder Disulfide (R. Matsueda et al., *Chem. Lett.* 1990, 191-194) zählen.
- Viele bekannte reversible Inhibitoren von Cystein-Proteasen wie Calpain stellen peptidische Aldehyde dar, insbesondere dipeptidische und tripeptidische Aldehyde wie zum Beispiel Z-Val-Phe-H (MDL 28170) (S. Mehdi, *Trends in Biol. Sci.* 1991, 16, 150-3). Unter physiologischen Bedingungen haben peptidische Aldehyde den Nachteil, daß sie auf Grund der großen Reaktivität häufig instabil sind, schnell metabolisiert werden können und zu unspezifischen Reaktionen neigen, die die Ursache von toxischen

Effekten sein können (J.A. Fehrentz und B.Castro, *Synthesis* 1983, 676-78).

In JP 08183771 (CA 1996, 605307) und in EP 520336 sind Aldehyde, die sich von 4-Piperidinoylamide und 1-Carbonyl-piperidino-4-yl-amide ableiten als Calpain-Inhibitoren beschrieben worden. Jedoch sind die hier beanspruchten Aldehyde, die sich von hetero-aromatisch substituierten Amiden der allgemeinen Struktur I ableiten bisher noch beschrieben worden.

10

Peptidische Keton-Derivate sind ebenfalls Inhibitoren von Cystein-Proteasen, insbesondere Calpaine. So sind zum Beispiel bei Serin-Proteasen Keton-Derivate als Inhibitoren bekannt, wobei die Keto-Gruppe von einer elektronenziehenden Gruppe wie CF₃ aktiviert wird. Bei Cystein-Proteasen sind Derivate mit durch CF₃ oder ähnlichen Gruppen aktivierte Ketone wenig oder nicht wirksam (M.R.Angelastro et al., *J. Med. Chem.* 1990, 33, 11-13). Über-raschenderweise konnten bei Calpain bisher nur Keton-Derivate, bei denen einerseits α -ständige Abgangsgruppen eine irreversible Hemmung verursachen und andererseits ein Carbonsäure-Derivat die Keto-Gruppe aktiviert, als wirksame Inhibitoren gefunden werden (siehe M.R.Angelastro et al., siehe oben; WO 92/11850; WO 92,12140; WO 94/00095 und WO 95/00535). Jedoch sind von diesen Ketoamiden und Ketoestern bisher nur peptidische Derivate als wirksam beschrieben worden (Zhaozhao Li et al., *J. Med. Chem.* 1993, 36, 3472-80; S.L.Harbenson et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2918-29 und siehe oben M.R. Angelastro et al.).

Ketobenzamide sind bereits in der Literatur bekannt. So wurde der Ketoester PhCO-Abu-COOCH₂CH₃ in WO 91/09801, WO 94/00095 und 92/11850 beschrieben. Das analoge Phenyl-Derivat Ph-CONH-CH(CH₂Ph)-CO-COOCH₃ wurde in M.R.Angelastro et al., *J. Med. Chem.* 1990, 33, 11-13 als jedoch nur schwacher Calpain-Inhibitor gefunden. Dieses Derivat ist auch in J.P. Burkhardt, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 3433-36 beschrieben. Die Bedeutung der substituierten Benzamide ist jedoch bisher nie untersucht worden.

In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös zum Beispiel als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig Substanzen, hier Calpain-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen Calpain-Inhibitoren haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. R.T. Bartus et al.

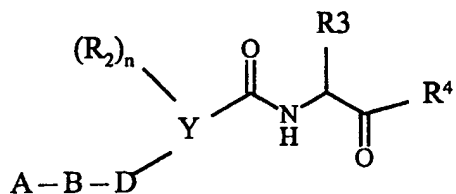
J. Cereb. Blood Flow Metab. 1994, 14, 537-544). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol, haben aber häufig Begleiteffekte oder sind sogar unverträglich. Ein nicht-peptidischer Calpain-Inhibitor, der also ohne Hilfsstoffe wasserlöslich ist, hätte somit einen großen Vorteil. Ein solcher Inhibitor ist bisher nicht beschrieben worden und wäre damit neu.

In der vorliegenden Erfindung wurden nicht-peptidische Aldehyde, Ketocarbonsäureester und Ketoamid-Derivate beschrieben. Diese Verbindungen sind neu und zeigen überraschenderweise die Möglichkeit auf, durch Einbau von rigiden strukturellen Fragmenten potente nicht-peptidische Inhibitoren von Cystein-Proteasen, wie z.B. Calpain, zu erhalten. Weiterhin sind bei den vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel I, die alle mindestens ein aliphatischen Amin-Rest tragen Salz-Bindungen mit Säuren möglich. Dies führt zu einer verbesserten Wasserlöslichkeit und damit zeigen die Verbindungen das gewünschte Profil für eine intravenöse Applikation, wie sie zum Beispiel bei der Schlaganfall-Therapie erforderlich ist.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind heterozyklisch substituierte Amide der allgemeinen Formel I

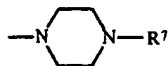
25



und ihre tautomeren und isomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

A $-(CH_2)_p-R^1$, wobei R^1 Pyrrolidin, Morpholin, Hexahydroazepin, Piperidin, $-NR^5R^6$ und

35



40

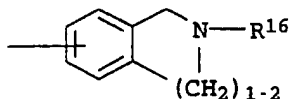
sein kann wobei die zyklischen Amine noch mit einem oder zwei Resten R^{15} substituiert sein können und R^{15} Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl und Phenyl bedeuten und R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, CH_2Ph , Ph, CH_2CH_2Ph , wobei die Phenyl-Ringe noch mit R^6 substituiert sein können und p 1 und 2 sein können und

45

5

B Phenyl, Pyridyl, Pyrazyl, Pyrimidyl und Pyridazyl bedeuten kann, wobei die Ringe noch mit zu bis 2 Resten R^8 substituiert sein können, und

5 A und B zusammen auch



10 sein kann und R^{16} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl und $(CH_2)_{1-4}$ -Phenyl bedeutet, wobei der Phenyl-Ring noch mit maximal 2 Resten R^6 substituiert sein kann, und

15 D eine Bindung, $-(CH_2)_{0-2}-O-(CH_2)_{0-2}$, $-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ sein kann und

R^2 Chlor, Brom, Fluor, C_1 - C_6 - Alkyl, $NHCO-C_1$ - C_4 -Alkyl, $NHSO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, NO_2 , $-O-C_1-C_4$ -Alkyl und NH_2 bedeutet, und

20

R^3 $-C_1$ - C_6 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und der noch einen SCH_3 -Rest, einen Phenyl-Ring, Imidazolyl-Ring, Indolyl-Ring und Cyclopentyl-, Cycloheptyl-, Cyclohexyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten R^8 substituiert ist, wobei R^8 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, $-O-C_1-C_4$ -Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, $COO-C_1-C_4$ -Alkyl, $NHCO-C_1-C_4$ -Alkyl, $-NHSO_2-C_1-C_4$ -Alkyl und $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl bedeutet; und

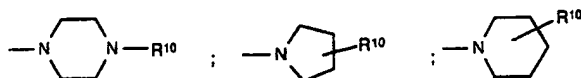
25

30

Y Phenyl, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin und Pyrazin bedeutet und

35

R^4 Wasserstoff, $COOR^9$ und $CO-Z$ bedeutet, worin Z $NR^{10}R^{11}$, und



bedeutet,

40

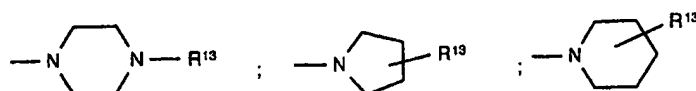
R^9 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R^{12} substituiert sein kann, und

45

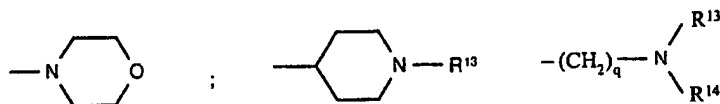
6

R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R¹² substituiert sein kann, und

5



10



15

R¹¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch mit einem Phenylring, der noch einen Rest R⁹ tragen kann, und substituiert sein kann, bedeutet, und

20

R¹² Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C₁-C₄-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHCO-Phenyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-Phenyl, -SO₂-C₁-C₄-Alkyl und -SO₂-Phenyl bedeuten kann

25

R¹³ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R¹² substituiert sein kann, und

30

R¹⁴ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R¹² substituiert sein kann, und

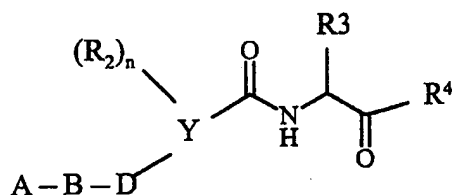
n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, und

35

m, q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.

Bevorzugt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I, bei denen

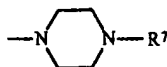
40



45

A -CH₂-R¹, wobei R¹ Pyrrolidin, Piperidin, -NR⁵R⁶ und

7



- 5 sein kann und R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl sein können, und
- B Phenyl
- 10 D $-CH=CH-$
- R^2 Wasserstoff
- R^3 Benzyl, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ und
- 15 Y Phenyl und Pyridin und
- R^4 Wasserstoff und $CO-NH_2$ und
- 20 alle restlichen Variablen die gleiche Bedeutung wie im Anspruch 1 haben.

- Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden.
- 25 Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt. Andererseits können die enantiomeren Verbindungen
- 30 ebenfalls durch Einsatz von kommerziell erwerbbaaren Verbindungen, zum Beispiel optisch aktive Aminosäuren wie Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin, hergestellt werden.

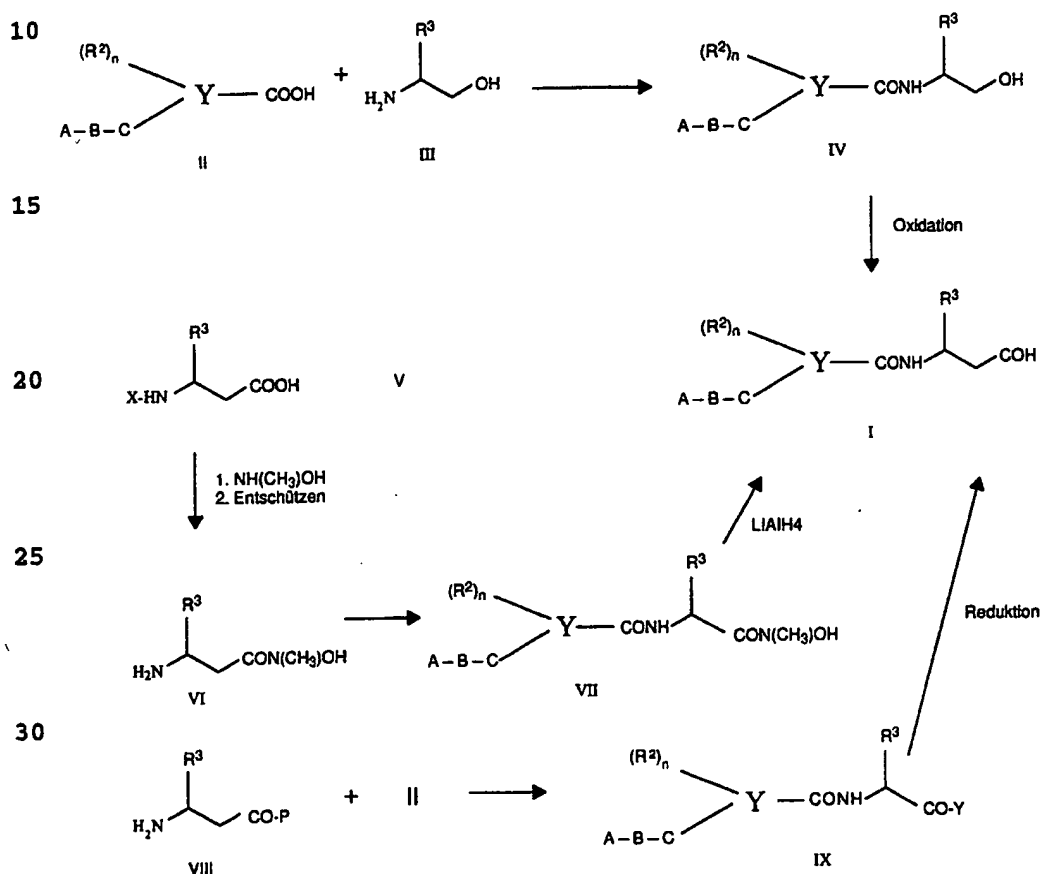
- Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I
- 35 mesomere oder tautomere Verbindungen, beispielsweise solche, bei denen die Aldehyd- oder Ketogruppe der Formel I als Enol-Tautomeres vorliegt.

- Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch
- 40 verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel
- 45 Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumar-

säure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, . Kaliumhydroxid und Tris.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Amide I, die eine Aldehyd-Gruppe tragen, kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die im Syntheschema 1 skizziert wurde.

Syntheschema 1



Heterocyclische Karbonsäuren II werden mit geeigneten Aminoalkoholen III zu den entsprechenden Amiden IV verknüpft. Dabei benutzt man übliche Peptid-Kupplungs-Methoden, die entweder im C.R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. oder im Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, 4.Aufl., E5, Kap. V aufgeführt sind. Bevorzugt arbeitet man mit "aktivierten" Säurederivaten von II, wobei die Säuregruppe COOH in eine Gruppe COL überführt wird. L stellt eine Abgangsgruppe wie zum Beispiel Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol dar. Diese aktivierte Säure wird anschließend mit Aminen zu den Amiden IV umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in

wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis +25°C.

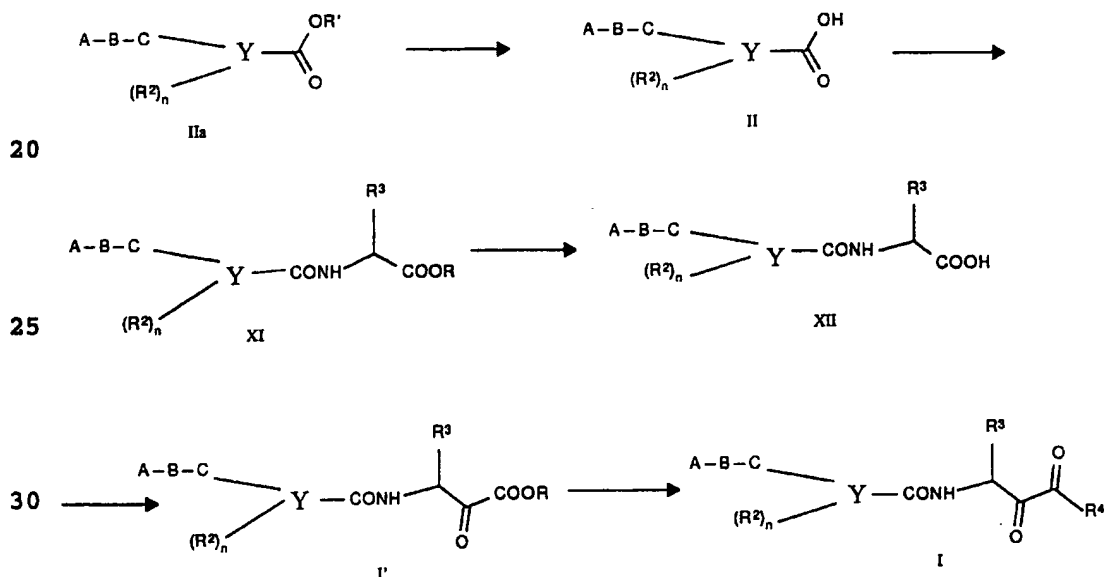
Diese Alkohol-Derivate IV können zu den erfindungsgemäßen

- 5 Aldehyd-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, Seite 604 f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen (T.T. Tidwell, *Synthesis*, 1990, 857-70), Natriumhypochlorid/TEMPO
- 10 (S.L. Harbenson et al., siehe oben) oder Dess-Martin (*J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155) benutzen. Bevorzugt arbeitet man hier in inerten aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie DMSO / py x SO₃ oder DMSO / Oxalylchlorid bei Temperaturen von
- 15 -50 bis +25°C, je nach Methode (siehe obige Literatur). Alternativ kann man die Karbonsäure II mit Aminohydroxamsäure-Derivate VI zu Benzamiden VII umsetzen. Dabei bedient man sich der gleichen Reaktionsführung wie bei der Darstellung von IV. Die Hydroxam-Derivate VI sind aus den geschützten Aminosäuren V durch
- 20 Umsatz mit einem Hydroxylamin erhältlich. Dabei benutzt auch hier ein bereits beschriebenes Amidherstellungsverfahren. Die Abspaltung der Schutzgruppe X, zum Beispiel Boc, erfolgt in üblicherweise, zum Beispiel mit Trifluoressigsäure. Die so erhaltenen Amid-hydroxamsäuren VII können durch Reduktion in die
- 25 erfindungsgemäßen Aldehyde I umgewandelt werden. Dabei benutzt man zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel bei Temperaturen von -60 bis 0°C in inerten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Ether.
- Analog zum letzten Verfahren kann man auch Karbonsäuren oder
- 30 Säure-Derivate, wie Ester IX (P = COOR', COSR') herstellen, die ebenfalls durch Reduktion in die erfindungsgemäßen Aldehyde I überführt werden können. Diese Verfahren sind in R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, Seite 619-26 aufgelistet.
- 35 Die Herstellung der erfindungsgemäßen heterozyklisch substituierten Amide I, eine Ketoamid- oder Ketoester-gruppe tragen, kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in den Syntheschemata 2 und 3 skizziert wurden.
- 40 Gegebenenfalls werden die Carbonsäureester IIa mit Säuren oder Basen wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in wäßrigen Medium oder in Gemischen aus Wasser und organischen Lösungsmitteln wie Alkohole oder Tetrahydrofuran bei Raum-
- 45 temperatur oder erhöhten Temperaturen, wie 25-100°C, in die Säuren II überführt.

10

- Diese Säuren II werden mit einem α -Aminosäure-Derivat verknüpft, wobei man übliche Bedingungen benutzt, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V, und C.R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, Ch. 9 aufgelistet sind.
- Zum Beispiel werden die Carbonsäuren II in die "aktivierten" Säure-Derivate IIb ($\text{COOH} \rightarrow \text{COL}$) überführt, wobei L eine Abgangsgruppe wie Cl, Imidazol und N-Hydroxybenzotriazol darstellt und anschließend durch Zugabe von einem Aminosäure-Derivat
- 10 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}^3)-\text{COOR}$ in das Derivat XI überführt. Diese Reaktion erfolgt in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid bei Temperaturen von -20 bis $+25^\circ\text{C}$.

15 Schema 2

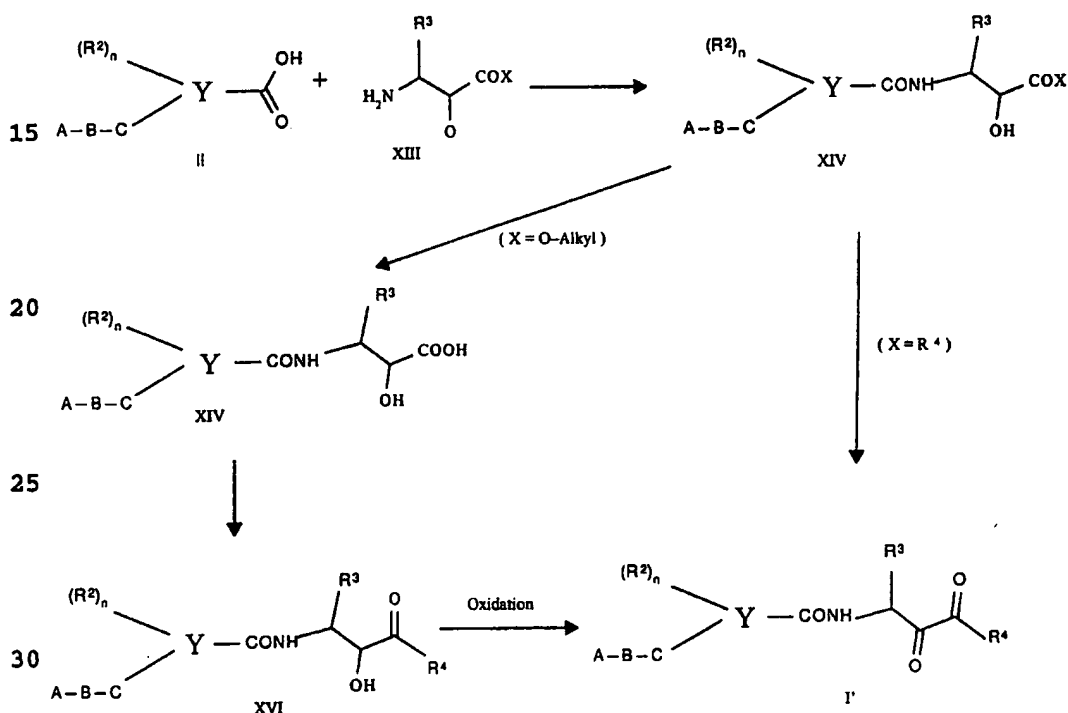


- Die Derivate XI, die in der Regel Ester darstellen, werden analog
- 35 der oben beschriebenen Hydrolyse in die Ketocarbonsäuren XII überführt. In einer Dakin-West analogen Reaktion werden die Ketoester I' hergestellt, wobei nach einer Methode von ZhaoZhao Li et al.. *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 3472-80 gearbeitet wird. Dabei werden eine Karbonsäuren wie XII bei erhöhter Temperatur ($50-100^\circ\text{C}$)
- 40 in Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, mit Oxalsäuremonoesterchlorid umgesetzt und anschließend das so erhaltene Produkt mit Basen wie Natriumethanolat in Ethanol bei Temperaturen von $25-80^\circ\text{C}$ zum erfindungsgemäßen Ketoester I' umgesetzt. Die Ketoester I' können, wie oben beschrieben, zum Beispiel zu
- 45 erfindungsgemäßen Ketocarbonsäuren hydrolysiert werden.

11

Die Umsetzung zu Ketobenzamiden I' erfolgt ebenfalls analog der Methode von ZhaoZhao Li et al. (s. oben). Die Ketogruppe in I' wird durch Zugabe von 1,2-Ethandithiol unter Lewisäure-Katalyse, wie zum Beispiel Bortrifluoridetherat, in inerten Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, bei Raumtemperatur geschützt, wobei ein Dithian anfällt. Diese Derivate werden mit Aminen R³-H in polaren Lösungsmitteln, wie Alkohole, bei Temperaturen von 0 bis 80°C umgesetzt, wobei die Ketoamide I (R⁴ = Z oder NR¹⁰R¹¹) anfallen.

10 Schema 3



Eine alternative Methode ist im Schema 3 dargestellt. Die Ketocarbonsäuren II werden mit Aminohydroxykarbonsäure-Derivaten XIII (Herstellung von XIII siehe S.L. Harbenson et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2918-29 oder J.P. Burkhardt et al. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 3433-3436) unter üblichen Peptid-Kupplungs-Methoden (siehe oben, Houben-Weyl) umgesetzt, wobei Amide XIV anfallen.

Diese Alkohol-Derivate XIV können zu den erfindungsgemäßen Ketocarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden. Dafür kann man verschiedene übliche Oxidationsreaktionen (siehe C.R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, Seite 604f.) wie zum Beispiel Swern- und Swern-analoge Oxidationen, bevorzugt Dimethylsulfoxid/ Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls unter Zusatz von Dimethyl-

12

sulfoxid, bei Raumtemperatur oder Temperaturen von -50 bis 25°C, (T.T. Tidwell, *Synthesis* 1990, 857-70) oder Natriumhypochlorid/TEMPO (S.L. Harbenson et al., siehe oben), benutzen.

- 5 Wenn XIV α -Hydroxyester darstellen (X = O-Alkyl), können diese zu Karbonsäuren XV hydrolysiert werden, wobei analog zu den obigen Methoden gearbeitet wird, bevorzugt aber mit Lithiumhydroxid in Wasser/Tetrahydrofuran-Gemischen bei Raumtemperatur. Die Herstellung von anderen Estern oder Amiden XVI erfolgt durch
10 Umsetzung mit Alkoholen oder Aminen unter bereits beschriebenen Kupplungsbedingungen. Das Alkohol-Derivat XVI kann erneut zu erfindungsgemäßen Ketocarbonsäure-Derivaten I oxidiert werden.

Die Herstellung der Carbonsäureester II sind teilweise bereits
15 beschrieben worden oder erfolgt entsprechend üblicher chemischen Methoden.

- Verbindungen, bei denen C eine Bindung darstellt, werden durch übliche aromatische Kupplung, zum Beispiel die Suzuki-Kupplung mit Borsäure-Derivaten und Halogenide unter Palladiumkatalyse
20 oder Kupferkatalytische Kupplung von aromatischen Halogeniden, hergestellt. Die Alkyl-überbrückten Reste ($C = -(CH_2)_m-$) können durch Reduktion der analogen Ketone oder durch Alkylierung der Organolithium, z.B. ortho-Phenyloxazolidine, oder anderer Organometallverbindungen hergestellt werden (vgl. I.M. Dordor, et al.,
25 *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1984, 1247-52).

- Ether-überbrückte Derivate werden durch Alkylierung der entsprechenden Alkohole oder Phenole mit Halogeniden hergestellt. Alken- und Alkin- überbrückte Verbindungen werden zum Beispiel durch Heck-Reaktion aus aromatischen Halogeniden und entsprechen
30 den Alkenen und Alkinen hergestellt (vgl. I. Sakamoto et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1986, 34, 2754-59).

- Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen heterozyklisch substituierte Amide I stellen Inhibitoren von Cystein-Proteasen
35 dar, insbesondere Cystein-Proteasen wie die Calpaine I und II und Cathepsine B bzw. L.

- Die inhibitorische Wirkung der heterozyklisch substituierten Amide I wurde mit in der Literatur üblichen Enzymtests ermittelt,
40 wobei als Wirkmaßstab eine Konzentration des Inhibitors ermittelt wurde, bei der 50% der Enzymaktivität gehemmt wird ($= IC_{50}$). Die Amide I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung von Calpain I, Calpain II und Cathepsin B gemessen.

- 45 Cathepsin B-Test

13

Die Cathepsin B-Hemmung wurde analog einer Methode von S. Hasnain et al., *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 235-40 bestimmt.

- Zu 88 µl Cathepsin B (Cathepsin B aus menschlicher Leber (Calbiochem), verdünnt auf 5 Units in 500 µM Puffer) werden 2 µl einer
- 5 Inhibitor-Lösung, hergestellt aus Inhibitor und DMSO (Endkonzentrationen: 100 µM bis 0,01 µM). Dieser Ansatz wird für 60 Minuten bei Raumtemperatur (25°C) vorinkubiert und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 10 µl 10 mM Z-Arg-Arg-pNA (in Puffer mit 10 % DMSO) gestartet. Die Reaktion wird 30 Minuten bei 405 nm im
- 10 Mikrotiterplattenreader verfolgt. Aus den maximalen Steigungen werden anschließend die IC₅₀'s bestimmt.

Calpain I und II Test

- 15 Die Testung der inhibitorischen Eigenschaften von Calpain-Inhibitoren erfolgt in Puffer mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,5 ; 0,1 M NaCl; 1 mM Dithiotreitol; 0,11 mM Ca Cl₂, wobei das fluorogene Calpain-substrats Suc-Leu-Tyr-AMC (25 mM gelöst in DMSO, Bachem/Schweiz) verwendet wird. Humanes µ-Calpain wird aus Erythrozyten isoliert
- 20 und nach mehreren chromatographischen Schritten (DEAE-Sephadex, Phenyl-Sephadex, Superdex 200 und Blue-Sephadex) erhält man Enzym mit einer Reinheit >95%, beurteilt nach SDS-PAGE, Western Blot Analyse und N-terminaler Sequenzierung. Die Fluoreszenz des Spaltproduktes 7-Amino-4-methylcoumarin (AMC) wird in einem Spex-
- 25 Fluorolog Fluorimeter bei λ_{ex} = 380 nm und λ_{em} = 460 nm verfolgt. In einem Meßbereich von 60 min. ist die Spaltung des Substrats linear und die autokatalytische Aktivität von Calpain gering, wenn die Versuche bei Temperaturen von 12° C durchgeführt werden. Die Inhibitoren und das Calpainsubstrat werden in den Versuchs-
- 30 ansatz als DMSO-Lösungen gegeben, wobei DMSO in der Endkonzentration 2% nicht überschreiten soll.
- In einem Versuchsansatz werden 10 µl Substrat (250 µM final) und anschließend 10 µl an µ-Calpain (2 µg/ml final, d.h. 18 nM) in eine 1 ml Küvette gegeben, die Puffer enthält. Die Calpain-vermittelte
- 35 Spaltung des Substrats wird für 15 bis 20 min. gemessen. Anschließend Zugabe von 10 µl Inhibitor (50 bis 100 µM Lösung in DMSO) und Messung der Inhibition der Spaltung für weitere 40 min.

K_i -Werte werden nach der klassischen Gleichung für reversible

- 40 Hemmung bestimmt:

$K_i = I / (v_0/v_i) - 1$; wobei I = Inhibitorkonzentration, v₀ = Anfangsgeschwindigkeit vor Zugabe des Inhibitors; v_i = Reaktionsgeschwindigkeit im Gleichgewicht.

- 45 Die Geschwindigkeit wird errechnet aus $v = \text{Freisetzung AMC/Zeit}$ d.h. Höhe/Zeit.

14

Calpain ist eine intrazelluläre Cysteinprotease. Calpain-Inhibitoren müssen die Zellmembran passieren, um den Abbau von intrazellulären Proteinen durch Calpain zu verhindern. Einige bekannte Calpain-Inhibitoren, wie zum Beispiel E 64 und Leupeptin, überwinden die Zellmembranen nur schlecht und zeigen dementsprechend, obwohl sie gute Calpain-Inhibitoren darstellen, nur schlechte Wirkung an Zellen. Ziel ist es, Verbindungen mit besser Membrangängigkeit zu finden. Als Nachweis der Membrangängigkeit von Calpain-Inhibitoren benutzen wir humane Plättchen.

10

Calpain-vermittelter Abbau der Tyrosinkinase pp60src in Plättchen

Nach der Aktivierung von Plättchen wird die Tyrosinkinase pp60src durch Calpain gespalten. Dies wurde von Oda et al. in *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 12603-12608 eingehend untersucht. Hierbei wurde gezeigt, daß die Spaltung von pp60src durch Calpeptin, einen Inhibitor für Calpain, verhindert werden kann. In Anlehnung an diese Publikation wurde die zelluläre Effektivität unserer Substanzen getestet. Frisches humanes, mit Zitrat versetztes Blut wurde 15 min. bei 200g zentrifugiert. Das Plättchen-reiche Plasma wurde gepoolt und mit Plättchenpuffer 1:1 verdünnt (Plättchenpuffer: 68 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl₂ x 6 H₂O, 0,24 mM NaH₂PO₄ x H₂O, 12 mM NaHCO₃, 5,6 mM Glukose, 1 mM EDTA, pH 7,4). Nach einem Zentrifugations- und Waschschrift mit Plättchenpuffer wurden die Plättchen auf 10⁷ Zellen/ml eingestellt. Die Isolierung der humanen Plättchen erfolgte bei RT. Im Testansatz wurden isolierte Plättchen (2 x 10⁶) mit unterschiedlichen Konzentrationen an Inhibitoren (gelöst in DMSO) für 5 min. bei 37°C vorinkubiert. Anschließend erfolgte die Aktivierung der Plättchen mit 1µM Ionophor A23187 und 5 mM CaCl₂. Nach 5 min. Inkubation wurden die Plättchen kurz bei 13000 rpm zentrifugiert und das Pellet in SDS-Probenpuffer aufgenommen (SDS-Probenpuffer: 20 mM Tris-HCl, 5 mM EDTA, 5 mM EGTA, 1 mM DTT, 0,5 mM PMSF, 5 µg/ml Leupeptin, 10 µg/ml Pepstatin, 10 % Glycerin und 1% SDS). Die Proteine wurden in einem 12 %igen Gel aufgetrennt und pp60src und dessen 52-kDa und 47-kDa Spaltprodukte durch Western-Blotting identifiziert. Der verwendete polyklonale Kaninchen-Antikörper Anti-Cys-src (pp60^{c-src}) wurde von der Firma Biomol Feinchemikalien (Hamburg) erworben. Dieser primäre Antikörper wurde mit einem HRP-gekoppelten zweiten Antikörper aus der Ziege (Boehringer Mannheim, FRG) nachgewiesen. Die Durchführung des Western-Blotting erfolgte nach bekannten Methoden.

Die Quantifizierung der Spaltung von pp60src erfolgte densitometrisch, wobei als Kontrollen nicht-aktivierte (Kontrolle 1: keine Spaltung) und mit Ionophor- und Kalzium-behandelte Plättchen (Kontrolle 2: entspricht 100% Spaltung) verwendet

15

wurden. Der ED₅₀ -Wert entspricht der Konzentration an Inhibitor bei der die Intensität der Farbreaktion um 50% reduziert wird.

Glutamat induzierter Zelltod an corticalen Neuronen

5

Der Test wurde, wie bei Choi D.W., Maulucci-Gedde M.A. and Kriegstein A.R., "Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture". *J. Neurosci.* 1989, 7, 357-368, durchgeführt. Aus 15 Tage alten Mäuseembryos wurden die Cortexhälften

- 10 präpariert und die Einzelzellen enzymatisch (Trypsin) gewonnen. Diese Zellen (Glia und corticale Neuronen) werden in 24 Well-Platten ausgesät. Nach drei Tagen (Laminin beschichteten Platten) oder sieben Tagen (Ornithin beschichteten Platten) wird mit FDU (5-Fluor-2-Desoxyuridine) die Mitosebehandlung durchgeführt.
- 15 15 Tage nach der Zellpräparation wird durch Zugabe von Glutamat (15 Minuten) der Zelltod ausgelöst. Nach der Glutamatentfernung werden die Calpaininhibitoren zugegeben. 24 Stunden später wird durch die Bestimmung der Lactatdehydrogenase (LDH) im Zellkultur-überstand die Zellschädigung ermittelt.

20

Man postuliert, daß Calpain auch eine Rolle im apoptotischen Zelltod spielt (M.K.T. Squier et al. *J. Cell. Physiol.* 1994, 159, 229-237; T. Patel et al. *Faseb Journal* 1996, 590, 587-597). Deshalb wurde in einem weiteren Modell in einer humanen Zelllinie

25 der Zelltod mit Kalzium in Gegenwart eines Kalziumionophors ausgelöst. Calpain-Inhibitoren müssen in die Zelle gelangen und dort Calpain hemmen, um den ausgelösten Zelltod zu verhindern.

Kalzium-vermittelter Zelltod in NT2 Zellen

30

- In der humanen Zelllinie NT2 läßt sich durch Kalzium in Gegenwart des Ionophors A 23187 der Zelltod auslösen. 10⁵ Zellen/well wurden in Mikrotiterplatten 20 Stunden vor dem Versuch ausplattiert. Nach diesem Zeitraum wurden die Zellen mit verschiedenen Konzen-
- 35 trationen an Inhibitoren in Gegenwart von 2,5 µM Ionophor und 5 mM Kalzium inkubiert. Dem Reaktionsansatz wurden nach 5 Stunden 0,05 ml XTT (Cell Proliferation Kit II, Boehringer Mannheim) hinzugegeben. Die optische Dichte wird ungefähr 17 Stunden später, entsprechend den Angaben des Herstellers, in dem Easy Reader EAR
- 40 400 der Firma SLT bestimmt. Die optische Dichte, bei der die Hälfte der Zellen abgestorben sind, errechnet sich aus den beiden Kontrollen mit Zellen ohne Inhibitoren, die in Abwesenheit und Gegenwart von Ionophor inkubiert wurden.

- 45 Bei einer Reihe von neurologischen Krankheiten oder psychischen Störungen treten erhöhte Glutamat-Aktivitäten auf, die zu Zuständen von Übererregungen oder toxischen Effekten im zentralen

16

Nervensystem (ZNS) führen. Glutamat vermittelt seine Effekte über verschiedene Rezeptoren. Zwei von diesen Rezeptoren werden nach den spezifischen Agonisten NMDA-Rezeptor und AMPA-Rezeptor klassifiziert. Antagonisten gegen diese Glutamat vermittelten

5 Effekte können somit zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden, insbesondere zur therapeutischen Anwendung gegen neurodegenerativen Krankheiten wie Chorea Huntington und Parkinsonsche Krankheit, neurotoxischen Störungen nach Hypoxie, Anoxie, Ischämie und nach Läsionen, wie sie nach Schlaganfall und Trauma

10 auftreten, oder auch als Antiepileptika (vgl. *Arzneim. Forschung* 1990, 40, 511-514; *TIPS*, 1990, 11, 334-338; *Drugs of the Future* 1989, 14, 1059-1071).

Schutz gegen zerebrale Übererregung durch exzitatorische Aminosäuren (NMDA- bzw. AMPA-Antagonismus an der Maus)

15

Durch intrazerebrale Applikation von exzitatorischen Aminosäuren EAA (Excitatory Amino Acids) wird eine so massive Übererregung induziert, daß diese in kurzer Zeit zu Krämpfen und zum Tod der

20 Tiere (Maus) führt. Durch systemische, z.B. intraperitoneale, Gabe von zentral-wirksamen Wirkstoffen (EAA-Antagonisten) lassen sich diese Symptome hemmen. Da die excessive Aktivierung von EAA-Rezeptoren des Zentralnervensystems in der Pathogenese verschiedener neurologischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle

25 spielt, kann aus dem nachgewiesenen EAA-Antagonismus in vivo auf eine mögliche therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen gegen derartige ZNS-Erkrankungen geschlossen werden. Als Maß für die Wirksamkeit der Substanzen wurde ein ED₅₀-Wert bestimmt, bei dem 50% der Tiere durch eine festgelegte Dosis von entweder NMDA oder

30 AMPA durch die vorangegangene ip.-Gabe der Meßsubstanz symptomfrei werden.

Die heterozyklisch substituierten Amide I stellen Inhibitoren von Cystein-Derivate wie Calpain I bzw. II und Cathepsin B bzw. L dar

35 und können somit zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität der Calpain-Enzyme oder Cathepsin-Enzyme verbunden sind, dienen. Die vorliegenden Amide I können danach zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Schädigung durch Reperfusion nach Gefäßverschlüssen,

40 Trauma, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien und weiterhin zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach kardialen Ischämien, Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien,

45 Skelettmuskelschädigungen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation der glatten Muskelzellen entstehen, coronaren Vasospasmen, cerebralen Vasospasmen, Katarakten der Augen, Re-

17

stenosis der Blutbahnen nach Angioplastie dienen. Zudem können die Amide I bei der Chemotherapie von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Interleukin-1-Spiegel auftritt, wie bei Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, dienen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

10

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis

15 0,1 Gew.-% enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykostearyl, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

18

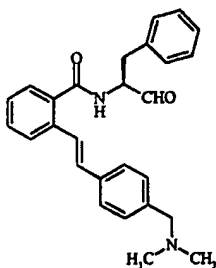
Die Arzneimitteltzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intra-peritoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, 5 Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

Beispiele

10 Beispiel 1

(S)-2-(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-N(3-phenyl-propan-1-yl-2-yl)benzamid

15



20

a) 2-(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzoesäureethylester

25

18,8 g (82 mmol) 2-Brombenzoesäureethylester, 17,2 g (107 mmol) 4-(N,N-Dimethylaminomethyl)styrol, 20,7 g (205 mmol) Triethylamin, 0,36 g Palladium-II-acetat und 0,96 g Tri-(o-tolyl)phosphin wurden in 200 ml Dimethylformamid gegeben, mit 1 ml Wasser 30 versetzt und für 3 h bei 140°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der anfallende Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde noch aus Petrolether 35 umkristallisiert. Man erhielt 16,1 g (63 %) des Produktes.

b) 2-(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzoesäure

40 15,5 g (50 mmol) des Zwischenproduktes 1a wurden in 150 ml Ethanol gelöst und mit 50 ml 2M Natronlauge versetzt. Alles wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 2M Salzsäure neutralisiert und das Ethanol im Vakuum entfernt. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt 45 und getrocknet. Man erhielt 13,6 g (97 %) des Produktes.

19

c) (S)-2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-N(3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)-benzamid

1,97 g (7 mMol) des Zwischenproduktes 1b und 1,06 g (7 mMol) 5 (S)-Phenylalaninol wurden in 25ml Methylenchlorid gegeben und mit 1,77 g (17,5 mMol) Triethylamin, und 0,95 g (7 mMol) 1-Hydroxy-benzotriazol versetzt. Anschließend wurde bei 0°C 1,34 g (7 mMol) 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid zugegeben und alles für 1h bei 0°C, dann 16 h bei Raumtemperatur ge- 10 rührt. Der Reaktionsansatz wurde nacheinander mit 100 ml 5 %iger Zitronensäure und 100 ml Natriumhydrogenkarbonat-Lösung gewaschen und, nach dem Trocknen, im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 2,63 g (88 %) des Produktes.

15 d) (S)-2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-N(3-phenyl-propan-1-al-2-yl)-benzamid

2,40 g (5,6 mMol) der Zwischenverbindung 1c und 2,27 g 20 (22,4 mMol) Triethylamin wurden in 25 ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst und mit 3,57 g (22,4 mMol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex versetzt. Alles wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf wäßrige Natriumhydrogenkarbonat-Lösung gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Die wäßrige Phase wurde noch mit Essigester extra- 25 hirt, der anschließend getrocknet und im Vakuum eingeeengt wurde. Dieser Rückstand wurde mit dem ersten Niederschlag vereinigt. Man erhielt 1,57 g (68 %) des Produktes.

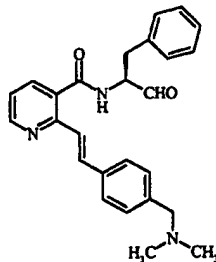
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,4 (6H), 2,8-3,1 (2H), 3,8 (1H), 7,0-7,7 (14H), 7,8 (1H), 8,8 (1H) und 9,75 (1H) ppm.

30

Beispiel 2

(S)-2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-N(3-phenyl-propan-1-al-2-yl)-nicotinsäureamid

35



40

45

20

- a) 2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-nicotinsäureethylester

6,7 g (39 mMol) 2-Chlornicotinsäureethylester, 8,2g (51 mMol) 4-(N,N,-Dimethylaminomethyl)styrol, 9,9 g (98 mMol) Triethylamin, 0,36 g Palladium-II-acetat und 0,96 Tri-(o-tolyl)phosphin wurden in 150 ml Dimethylformamid gegeben, mit 1 ml Wasser versetzt und für 13 h bei 140°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeengt und der anfallende Rückstand zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde noch aus Isopropanol nach Zugabe von einer äquivalenten Menge von Oxalsäure als Oxalat kristallisiert. Man erhielt 4,1 g (27 %) des Produktes als Monooxalat.

15

- b) 2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-nicotinsäure

3,9 g (10 mMol) des Zwischenproduktes 2a wurden in 100 ml Ethanol/Tetrahydrofuran (1/1) gegeben und mit 25 ml 2M Natronlauge versetzt. Alles wurde 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 2M Salzsäure neutralisiert und das Ethanol im Vakuum entfernt. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 2,46 g (87 %) des Produktes.

25

- c) (S)-2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-N(3-phenyl-propan-1-ol-2-yl)-nicotinsäureamid

2,03 g (7,2 mMol) des Zwischenproduktes 2b und 1,09 g (7,2 mMol) (S)-Phenylalaninol wurden in 25 ml Methylenchlorid gegeben und mit 1,82 g (18 mMol) Triethylamin, und 0,97 g (7,2 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol versetzt. Anschließend wurde bei 0°C 1,38 g (7,2m Mol) 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid zugegeben und alles für 1h bei 0°C, dann 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wurde nacheinander mit 100 ml 5 %iger Zitronensäure und 100 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und nach dem Trocknen im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2,45 g (82 %) des Produktes.

35

- d) (S)-2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-N(3-phenyl-propan-1-al-2-yl)-nicotinsäureamid

2,27 g (5,5 mMol) der Zwischenverbindung 2c und 2,21 g (21,85 mMol) Triethylamin wurden in 25 ml trockenem Dimethylsulfoxid gelöst und mit 3,48 g (21,85 mMol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex versetzt. Alles wurde für 16 h bei Raumtemperatur

45

21

gerührt. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf wäßrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Die wäßrige Phase wurde noch mit Essigester extrahiert, der anschließend getrocknet und im Vakuum eingeengt wurde.

5 Dieser Rückstand wurde mit dem ersten Niederschlag vereinigt. Man erhielt 1,4 g (61 %) des Produktes.

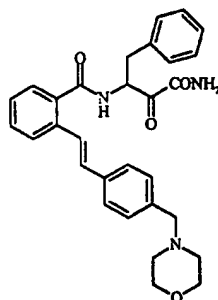
$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 2,15 (6H), 2,8 (1H), 3,3 (1H), 4,7 (1H), 6,9-7,8 (13H), 8,6 (1H), 9,0 (1H) und 9,7 (1H) ppm.

10

Beispiel 3

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

15



20

25 a) N(4-Vinylphenyl)methylmorpholin

20 ml (0,14 Mol) 4-Vinylbenzylchlorid und 25 ml (0,28 Mol) Morpholin wurden für 3 h in 150 ml Methanol unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt und der

30 erhaltene Rückstand zwischen 1M Salzsäure und Wasser verteilt. Die salzsaure Phase wurde noch mit Ether gewaschen und danach mit 2M Natronlauge alkalisiert. Diese wäßrige Phase wurde mit Ether extrahiert. Diese organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei 24,6 g des Produktes anfielen.

35

b) E-2(4(morpholin-1-ylmethyl)phenyl)-ethen-1-yl-benzoesäure-ethylester

14 g (68,9 mMol) der Zwischenverbindung 3a, 16,6 g (72,3 mMol)

40 2-Brombenzoesäure-ethylester, 24 ml (172 mMol) Triethylamin, 0,36 g Palladium-II-chlorid, 0,96 g tri-o-tolylphosphin und 1 ml Wasser wurden in 150ml Dimethylformamid für 2 h auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde alles auf Wasser gegossen und die erhaltene Lösung mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde

45 noch getrocknet und danach im Vakuum eingeengt, wonach 28 g des Produktes anfielen.

22

c) E-2(4(Morpholin-1-ylmethyl)phenyl)-ethen-1-yl-benzoesäure x Hydrochlorid

28 g (80 mMol) der Zwischenverbindung 3b wurden 250 ml Ethanol
5 gelöst und mit 9 g (159 mMol) Kaliumhydroxid, gelöst in 150 ml Wasser, versetzt. Alles wurde für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit Salzsäure neutralisiert und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Ethanol
10 gelöst und durch Zugabe von ethanolische Chlorwasserstoff-Lösung als Hydrochlorid gefällt, das anschließend abgesaugt wurde. Man erhielt 24,3 g des Produktes.

d) N(1-Carbamoyl-1-hydroxy-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(morpholin-1-ylmethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid
15

1 g (2,8 mMol) der Zwischenverbindung 3c wurden analog der
Vorschrift 2c mit 3-Amino-2-hydroxy-4-phenyl-buttersäureamid
(J.P. Burkhardt et al., Tetrahedon Lett. 1988, 3433-3436) umge-
20 setzt, wobei 0,97 g des Produktes erhalten wurden.

e) N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(morpholin-1-ylmethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

25 0,9 g (1,8 mMol) der Zwischenverbindung 3d und 1 µl (7,2 mMol) Triethylamin wurden in 20 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst. Bei Raumtemperatur wurden anschließend 0,57 g (3,6 mMol) Pyridin-Schwefeltrioxid-Komplex, gelöst in 12 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid, zugegeben. Alles wurde noch für 30 Minuten
30 gerührt. Danach wurde der Ansatz auf Wasser gegossen und mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde danach getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde auf Aceton/Ether gefällt, wobei 0,51 g des Produktes
35 ausfielen.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,3 (4H), 2,9 (1H), 3,25 (1H), 3,5 (2H);
3,6 (2H); 5,3 (1H), 7,0-7,6 (13H), 7,8 (2H), 8,1 (1H) und
8,9 (1H) ppm..

40

Analog den obigen Beispielen und Vorschriften wurden noch folgende Beispiele hergestellt:

45

23

Beispiel 4

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(1-pyrrolidinyl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

5 $^1\text{H-NMR}$ (CF_3COOH): $\delta = 2,15$ (6H), 2,8 (1H), 3,3 (1H), 4,7 (1H), 6,9-7,8 (13H), 8,6 (1H), 9,0 (1H) und 9,7 (1H) ppm.

Beispiel 5

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-diethyl-aminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,0$ (6H); 2,5 (4H), 2,9 (1H), 3,25 (1H), 3,5 (2H); 5,4 (1H), 7,1-7,6 (13H), 7,8-7,9 (2H), 8,1 (1H) und 8,9 (1H) ppm.

15

Beispiel 6

2(2E-(4(N,N-Benzylmethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-N-(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,1$ (3H), 2,9 (1H), 3,1-3,6 (5H), 5,3 (1H), 7,0-8,0 (16H), 8,1 (1H), und 8,9 (1H) ppm.

Beispiel 7

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethyl-aminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,5$ (6H), 2,9 (1H), 3,3 (1H), 3,9 (2H); 5,4 (1H), 7,2-7,6 (15H), 8,9 (1H) und 8,9 (1H) ppm.

30 Beispiel 8

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N,-di-n-propyl-aminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

35 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,8$ (6H); 1,5 (4H), 2,3 (2H); 2,9 (1H), 3,25 (1H), 3,5 (2H); 5,3 (1H), 7,1-7,5 (13H), 7,8 (2H), 8,1 (1H) und 8,9 (1H) ppm.

Beispiel 9

N(1-Carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid Hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 0,8$ (3H); 1,2-1,9 (6H); 2,7 (6H), 4,2 (2H), 5,1 (1H), 7,1-8,0 (11H), 8,05 (1H) und 8,8 (1H) ppm.

45

24

Beispiel 10

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperazin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x Dihydro-chlorid

5

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,8-2,9$ (3H), 3,1-3,8 (9H), 4,2 (2H), 5,3 (1H), 7,1-7,9 (17H), 8,1 (1H) und 8,9 (1H) ppm.

Beispiel 11

10 N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(2(N,N-dimethyl-aminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,1$ (6H), 2,9 (1H), 3,2 (1H), 3,5 (1H); 5,3 (1H), 7,0-8,0 (16H), 8,1 (1H) und 8,9 (1H) ppm.

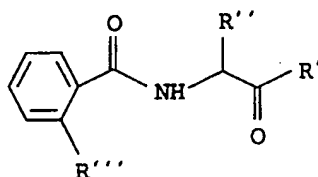
15

Beispiel 12

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethyl-aminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,3$ (6H), 2,85 (1H), 3,2 (1H), 3,7 (1H); 5,4 (1H), 7,2-7,6 (13H), 7,8 (1H), 8,6 (1H) und 9,15 (1H) ppm.

25



30

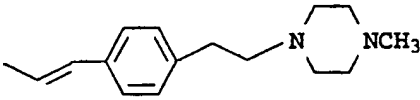
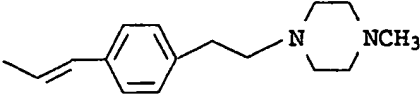
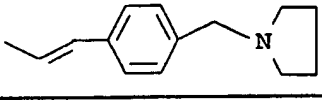
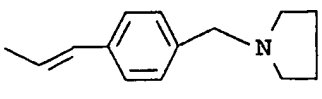
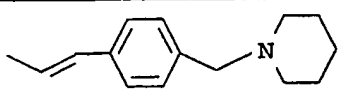
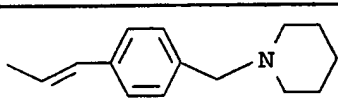
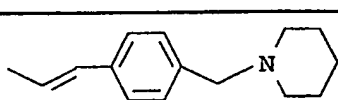
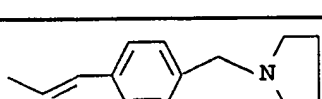
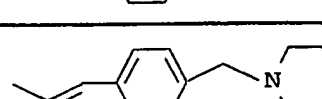
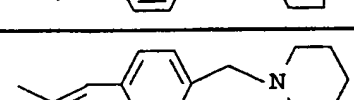
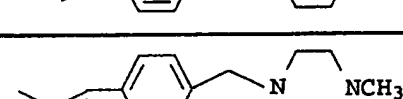
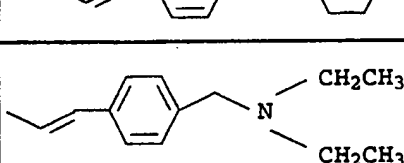
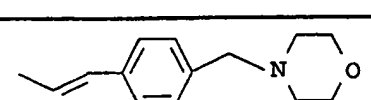
Bei- spiel	R'	R''	R'''
13	CONH ₂	CH ₂ Ph	
14	CONH ₂	CH ₂ Ph	
15	CONH ₂	CH ₂ Ph	

45

25

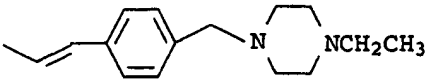
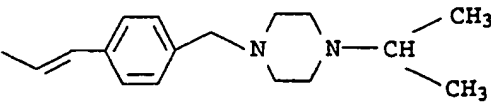
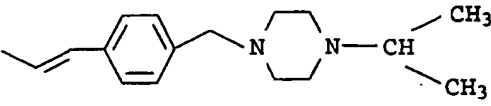
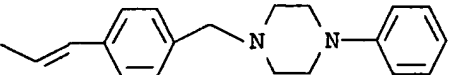
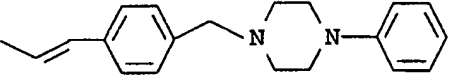
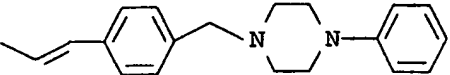
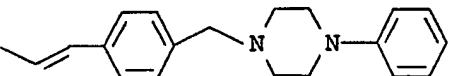
	Bei- spiel	R'	R''	R'''
5	16	CONH ₂	(CH ₂) ₃ -CH ₃	
10	17	H	CH ₂ Ph	
15	18	CONH ₂	CH ₂ Ph	
20	19	CONH ₂	CH ₂ Ph	
25	20	CONH ₂	CH ₂ Ph	
30	21	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
35	22	H	CH ₂ Ph	
40	23	CONH ₂	CH ₂ Ph	
45	24	H	CH ₂ Ph	
	25	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
	26	H	CH ₂ Ph	

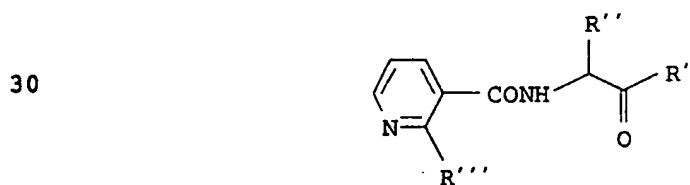
	Bei- spiel	R'	R''	R'''
5	27	H	CH ₂ Ph	
	28	CONH ₂	CH ₂ Ph	
10	29	CONH ₂	CH ₂ Ph	
15	30	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
20	31	H	CH ₂ Ph	
	32	CONH ₂	CH ₂ Ph	
25	33	CONH ₂	CH ₂ Ph	
30	34	H	CH ₂ Ph	
35	35	CONH ₂	CH ₂ Ph	
40	36	H	CH ₂ Ph	
45	37	CONH ₂	CH ₂ Ph	

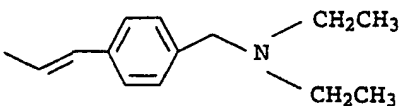
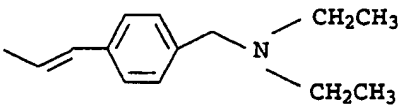
	Bei- spiel	R'	R''	R'''
5	38	H	CH ₂ Ph	
10	39	CONH ₂	CH ₂ Ph	
15	40	H	CH ₂ Ph	
20	41	CONH ₂	CH ₂ Ph	
25	42	H	CH ₂ Ph	
30	43	CONH ₂	CH ₂ Ph	
35	44	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
40	45	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
45	46	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
	47	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
	48	H	CH ₂ Ph	
	49	H	CH ₂ Ph	
	50	H	CH ₂ Ph	

	Bei- spiel	R'	R''	R'''
5	51	H	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
	52	CONH_2	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
10	53	H	CH_2Ph	
15	54	H	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
20	55	CONH_2	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	
	56	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	CH_2Ph	
25	57	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	CH_2Ph	
30	58	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	CH_2Ph	
35	59	$\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$	CH_2Ph	
	60	CONH_2	CH_2Ph	
40	61	H	CH_2Ph	
45	62	H	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	

29

Bei- spiel	R'	R''	R'''
5 63	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
10 64	CONH ₂	CH ₂ Ph	
15 65	H	CH ₂ Ph	
20 66	H	CH ₂ Ph	
25 67	CONH ₂	CH ₂ Ph	
30 68	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
35 69	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	

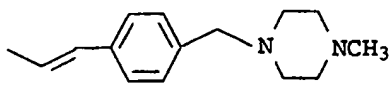
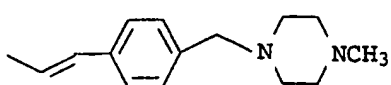
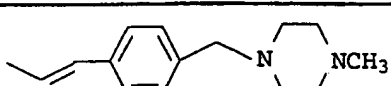


Bei- spiel	R'	R''	R'''
40 70	H	CH ₂ Ph	
45 71	CONH ₂	CH ₂ Ph	

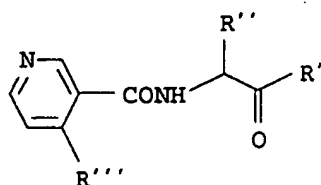
	Bei- spiel	R'	R''	R'''
5	72	H	CH ₂ Ph	
	73	CONH ₂	CH ₂ Ph	
10	74	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
15	75	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
20	76	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
	77	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
25	78	H	CH ₂ Ph	
	79	CONH ₂	CH ₂ Ph	
30	80	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
35	81	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
	82	H	CH ₂ Ph	
40	83	CONH ₂	CH ₂ Ph	
45	84	H	CH ₂ Ph	

	Bei- spiel	R'	R''	R'''
5	85	CONH ₂	CH ₂ Ph	
	86	H	(CH ₂) ₃ CJ ₃	
10	87	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CJ ₃	
15	88	H	CH ₂ Ph	
20	89	CONH ₂	CH ₂ Ph	
	90	H	CH ₂ Ph	
25	91	CONH ₂	CH ₂ Ph	
30	92	H	CH ₂ Ph	
35	93	CONH ₂	CH ₂ Ph	
	94	H	CH ₂ Ph	
40	95	CONH ₂	CH ₂ Ph	
45	96	H	CH ₂ Ph	

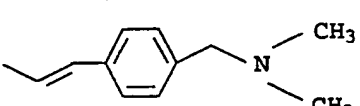
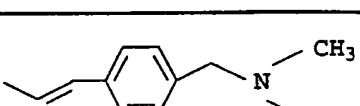
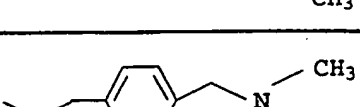
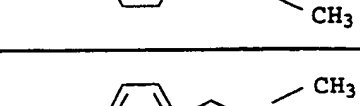
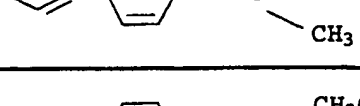
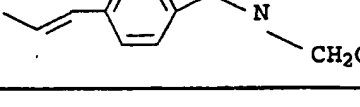
32

Bei- spiel	R'	R''	R'''
5 97	CONH ₂	CH ₂ Ph	
98	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
10 99	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	

15



20

Bei- spiel	R'	R''	R'''
25 100	H	CH ₂ Ph	
30 101	CONH ₂	CH ₂ Ph	
35 102	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
40 103	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
45 104	H	CH ₂ Ph	
105	CONH ₂	CH ₂ Ph	

	Bei- spiel	R'	R''	R'''
5	106	H		
10	107	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
15	108	H	CH ₂ Ph	
20	109	CONH ₂	CH ₂ Ph	
25	110	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	
30	111	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	
35	112	H	CH ₂ Ph	
40	113	CONH ₂	CH ₂ Ph	
45	114	H	(CH ₂) ₃ CJ ₃	
	115	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CJ ₃	
	116	H	CH ₂ Ph	
	117	CONH ₂	CH ₂ Ph	
	118	H	(CH ₂) ₃ CJ ₃	

34

	Bei- spiel	R'	R''	R'''
5	119	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CJ ₃	
	120	H	(CH ₂) ₃ CJ ₃	
10	121	CONH ₂	(CH ₂) ₃ CJ ₃	
	122	H	CH ₂ Ph	
15	123	CONH ₂	CH ₂ Ph	

20 Beispiel 44

N(1-Carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Ms: m/e = 462 (M⁺ + 1).

25 Beispiel 60

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(4-ethyl-piperazin-1-ylmethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Ms: m/e = 524 (M⁺).

30 Beispiel 66

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(4-phenylpiperazin-1-ylmethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.4 (1H), 2.5 (4H), 2.9 (1H), 3.1 (4H), 3.3 (1H), 3.6 (2H), 5.4 (1H), 6.8 (1H), 6.9 (2H) und 7.1 - 8.0

35 (18H) ppm.

Beispiel 71

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-diethylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid

40 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.0 (6H), 2.85 (1H), 3.3 (1H), 3.6 (4H), 5.4 (1H), 7.2 - 8.0 (11H), 8.6 (1H) und 9.2 (1H) ppm.

Beispiel 75

45 N(1-Carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-diethylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid

35

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.0 (9H), 2.5 (4H), 3.5 (2H), 5.2 (1H), 7.3 - 8.2 (12H), 8.7 (1H) und 9.0 (1H) ppm.

Beispiel 77

5 N(1-Carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(4-methylpiperazin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.9 - 1.9 (9H), 2.8 (4H), 5.2 (1H), 7.3 - 8.0 (12H), 8.1 (1H) und 8.8 (1H) ppm.

10 Beispiel 79

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{ COOD}$): δ = 2.1 - 2.4 (2H), 3.1 - 3.4 (3H), 3.6 - 3.9 (3H), 4.4 (2H), 5.2 (1H), 7.0 - 8.0 (16H) und 8.8 (1H) ppm.

15

Beispiel 81

N(1-Carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 0.9 - 1.9 (15H), 2.9 (2H), 3.2 (2H), 4.3 (2H), 5.2 (2H), 7.5 - 8.1 (11H), 8.8 (1H) und 9.0 (1H) ppm.

Beispiel 83

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{ COOD}$): δ = 1.6 - 2.2 (6H); 3.0 - 3.2 (3H), 3.6 - 3.8 (2H), 4.3 (2H), 6.1 (1H), 7.0 - 8.0 (14H) und 8.8 (1H) ppm.

Beispiel 85

30 N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 2.35 (2H), 2.8 (1H), 3.3 (1H), 3.5 (2H), 3.6 (2H), 5.4 (1H), 7.0 - 8.0 (14H), 8.1 (1H), 8.6 (1H) und 9.2 (1H) ppm.

35 Beispiel 124

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-diethylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid x Dihydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1.1 (6H), 2.9 (1H), 3.1 (4H), 3.3 (1H), 4.3 (2H), 5.5 (1H), 7.2 - 8.0 (13H), 8.7 (2H), 9.3 (1H) und 10.8 (1H) ppm.

Beispiel 125

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid x Dihydrochlorid

45 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 2.7 (6H), 2.9 (1H), 3.2 (1H), 4.3 (2H), 5.5 (1H), 7.2 - 8.0 (16H) und 8.6 (1H) ppm.

36

Beispiel 126

N(Butan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-5-methoxybenzamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.0 (3H), 1.8 (1H), 2.1 (1H), 3.0 (6H), 3.8 (3H), 4.6 (2H), 4.8 (1H), 6.4 (1H), 6.8 - 7.2 (3H), 7.3 - 7.8 (6H) und 9.7 (1H) ppm.

Beispiel 127

2(E-2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)phenyl)-ethen-1-yl)-5-methoxy-N(pentan-1-al-2-yl)-benzamid

Beispiel 128

N(3-Cyclohexyl-propan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.0 (2H), 1.2 (3H), 1.5 (4H), 1.7 (8H), 1.8 (2H), 2.5 (3H), 3.6 (2H), 4.9 (1H), 6.2 (1H), 7.1 (1H), 7.3 (1H), 7.4 (2H), 7.5 (5H), 7.7 (1H) und 9.6 (1H) ppm.

Beispiel 129

N(4-Methylpentan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.9 (3H), 1.0 (3H), 1.4 (3H), 1.6 (6H), 1.8 (2H), 2.4 (2H), 3.5 (2H), 4.8 (1H), 6.2 (1H), 7.0 (1H), 7.2 - 7.6 (8H), 7.7 (1H) und 9.7 (1H) ppm.

25

Beispiel 130

N(Pentan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.9 (3H), 1.4 - 1.6 (10H), 2.4 (4H), 3.4 (2H), 4.8 (1H), 6.3 (1H), 7.0 (1H), 7.2 - 7.6 (7H), 7.7 (1H) und 9.7 (1H) ppm.

30

Beispiel 131

2(E-2(4(N,N-Dimethylamino-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-N(3-phenylpropan-1-al-2-yl)-5-methoxy-benzamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.3 (6H), 3.3 (2H), 3.6 (2H), 3.8 (3H), 4.9 (1H), 6.5 (1H), 7.0 - 7.4 (13H), 8.5 (1H) und 9.7 (1H) ppm.

35

Beispiel 132

N(3-(3-Indolyl)-propan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.4 (2H), 1.6 (4H), 2.4 (4H), 3.4 (2H), 3.5 (2H), 5.1 (1H), 6.4 (1H), 6.9 (2H), 7.1 - 7.5 (11H), 7.6 (2H), 8.1 (1H) und 9.8 (1H) ppm.

45

37

Beispiel 133

N(3-(4-Imidazolyl)-propan-1-yl)-2(E-2(4(piperidin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.4 (2H), 1.6 (4H), 2.4 (4H), 3.4 (2H), 4.1 (2H), 4.6 (1H), 7.1 (1H), 7.2 - 7.7 (11H), 7.8 (1H), 8.9 (1H) und 9.7 (1H) ppm.

Beispiel 134

N(3-Cyclohexyl-propan-1-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.8 - 1.7 (11H), 1.8 (2H), 2.8 (4H), 3.8 (6H), 4.9 (1H), 6.4 (1H), 7.0 (1H); 7.2 - 7.6 (8H), 7.7 (1H) und 9.6 (1H) ppm.

15 Beispiel 135

N(4-Methyl-pentan-1-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.0 (6H), 1.5 (2H), 2.1 (1H), 2.8 (4H), 3.7 - 3.9 (6H), 4.8 (1H), 6.3 (1H), 7.0 (1H), 7.2 - 7.8 (9H) und 9.7 (1H) ppm.

Beispiel 136

2(E-2(4(Morpholin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-N(pentan-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.0 (3H), 1.5 (2H), 1.7 (2H), 2.4 (4H), 3.4 (2H), 3.7 (4H), 4.9 (1H), 6.3 (1H), 7.0 (1H), 7.2 - 7.6 (8H), 7.7 (1H) und 9.7 (1H) ppm.

Beispiel 137

30 N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(pyrrolidon-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x Methansulfonsäure

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1.8 - 2.1 (2H), 2.3 (3H), 2.6 - 2.9 (2H), 3.1 - 3.3 (2H), 4.25 (2H), 4.8 (1H), 7.0 - 8.0 (17H) und 9.8 (1H) ppm.

Beispiel 138

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x Methansulfonsäure

40 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2.3 (3H), 2.8 (1H), 3.2 (1H), 3.7 (2H), 3.9 (2H), 4.2 (1H), 5.3 (1H), 7.0 - 7.7 (14H), 7.9 (2H), 8.1 (1H), 9.0 (1H) und 9.8 (breit) ppm.

Beispiel 139

45 N(3-Imidazolyl-propan-1-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

38

$^1\text{H-NMR}$ CDCl_3): δ = 2.4 - 2.8 (6H), 3.5 (2H), 3.7 (4H), 4.8 (1H), 6.6 - 7.6 (13H), 7.9 (1H) und 9.6 (1H) ppm.

Beispiel 140

5 N(3-Indolyl-propan-1-al-2-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 2.4 (6H), 3.4 (4H), 3.6 (4H), 4.7 (1H), 6.9 - 7.9 (16H), 8.1 (1H) und 9.7 (1H) ppm.

10 Beispiel 141

2(E-2(4(N,N-Dimethylamino-methyl)phenyl)-ethen-1-yl)-N(3-indolyl-propan-1-al-2-yl)-benzamid

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2.3 (6H), 3.4 (4H), 5.1 (1H), 6.4 (1H), 6.9 (1H), 7.0 - 7.5 (13H), 7.6 (2H) und 9.6 (1H) ppm.

15

Beispiel 142

N(1-Carbamoyl-1-oxo-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethylamino-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid Hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 1.3 (3H), 2.7 (6H), 4.3 (2H), 5.1 (1H), 7.3 - 8.0 (11H), 8.1 (1H), 9.0 (1H) und 11.2 (breit) ppm.

Beispiel 143

N(1-Carbamoyl-1-oxo-propan-2-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid Dihydrochlorid

25 $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 1.4 (3H), 3.1 (2H), 3.2 (2H), 3.8 - 4.0 (4H), 4.4 (2H), 5.2 (1H), 7.5 - 8.2 (10H), 8.7 (1H), 9.2 (1H) und 11.6 (breit) ppm.

Beispiel 144

30 N(1-Carbamoyl-1-oxo-propan-2-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid Hydrochlorid

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 1.3 (3H), 3.1 (2H), 3.2 (2H), 3.8 (2H), 3.9 (2H), 4.3 (2H), 5.1 (1H), 7.3 - 8.0 (11H), 8.1 (1H), 8.9 (1H) und 11.4 (breit) ppm.

35

Beispiel 145

N(1-Carbamoyl-1-oxo-propan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperazin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid Dihydrochlorid

40 $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): δ = 1.35 (3H), 3.0 - 3.3 (4H), 3.8 - 4.0 (4H), 4.3 (2H), 5.1 (1H), 7.3 - 8.1 (12H), 8.9 (1H) und 11.5 (breit) ppm.

Beispiel 146

N(1-Carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperidin-1-yl-

45 methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

39

Beispiel 147

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperidin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

5 Beispiel 148

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N-(n-propyl)-N(2-methyl-propan-1-yl)amino-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCL₃): δ = 0.9 (9H), 1.4 (2H), 1.8 (1H), 2.2 (2H), 2.3 (2H), 3.2 - 3.6 (4H), 5.6 (1H), 5.9 (1H), 6.4 (1H) und 6.8 - 7.8 (16H) ppm.

Beispiel 149

N(1-Carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N-(isopropyl)-N(n-propyl)aminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCL₃): δ = 0.8 (6H), 1.0 (6H), 1.2 - 1.4 (4H), 1.7 (1H), 2.0 (1H), 2.4 (3H), 3.0 (1H), 3.0 - 3.2 (1H), 3.6 (2H), 5.4 (1H), 5.8 (1H), 6.4 (1H), 6.8 (1H), 7.0 (1H), 7.2 - 7.4 (7H), 7.6 (1H) und 7.7 (1H) ppm.

20

Beispiel 150

N(1-Carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N-(n-propyl)-N(2-methyl-propan-1-yl)aminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCL₃): δ 0.9 (12H), 1.2-1.5 (5H), 1.7 (2H), 2.1 (2H), 2.4 (4H), 3.5 (2H), 5.4 (1H), 5.8 (1H), 6.4 (1H), 6.8 (1H), 7.0 (1H) und 7.2-7.6 (9H) ppm.

Beispiel 151

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N-(isopropyl)-N(n-propyl)aminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCL₃): δ 0.8 (3H), 1.2 (6H), 1.5 (2H), 2.4 (2H), 2.9-3.4 (3H), 3.6 (2H), 4.6 (1H), 5.8 (1H), 6.4 (1H) und 6.8-7.8 (16H) ppm.

35 Beispiel 152

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4((3,5dimethyl-morpholin-1-yl)methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ 1.0 (6H), 1.7 (2H), 2.8-3.7 (8H), 5.5 (1H), 7.1-7.8 (15H), 8.1 (1H) und 9.0 (1H) ppm.

40

Beispiel 153

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-(dimethoxyeth-1-yl)aminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid Hydrochlorid

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ 3.3-3.8 (10H), 4.5 (2H), 5.5 (1H), 7.0-8.0 (17H) und 9.0 (1H) ppm.

45

■ Beispiel 154

2(E-2-(4-(4-tert-Butyl-piperidin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.9 (9H), 1.1 (1H), 1.6 (4H), 2.2 (2H), 3.2 (4H), 3.8 (2H), 5.6 (1H), 5.8 (1H), 5.9 (1H), 6.4 (1H), 6.9-7.6 (14H) und 7.7 (1H) ppm.

Beispiel 155

2(E-2(4-(4-tert-Butyl-piperidin-1-yl-methyl)-phenyl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)ethen-1-yl)benzamid
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.9 (9H), 1.2-2.0 (9H), 2.5 (2H), 2.8 (2H), 3.2 (2H), 3.3 (1H), 3.5 (2H), 4.1 (2H), 5.4 (1H), 5.9 (1H), 6.4 (1H), 7.0 (1H), 7.2 (2H), 7.4-7.6 (7H) und 7.7 (1H) ppm.

15 Beispiel 156

2(E-2(4-N,N-n-Butyl-methylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-benzamid

¹H-NMR (D₆-DMSO) : δ 0.7 (6H), 1.2 (6H), 1.4 (2H), 2.3 (6H), 2.5 (3H), 2.7 (4H), 4.0 (2H), 4.9 (1H), 5.8 (1H), 6.9-7.4 (8H), 7.7 (2H), 7.9 (2H) und 8.7 (1H) ppm.

Beispiel 157

2(E-2(4-N,N-n-Butyl-methylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-benzamid

Beispiel 158

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-(E-2(4-(N,N-n-propyl-methylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

Beispiel 159

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-(2-methyl-but-2-yl)-methylaminomethyl)-phenyl)ethen-1-yl)-benzamid

35

Beispiel 160

N(1-Carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-(2-methyl-but-2-yl)-methylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

40 Beispiel 161

N(1-Carbamoyl-1-oxo-hexan-2-yl)-2(E-2(4-(N,N-n-propyl-methylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (D₆-DMSO) : δ 0.8 (6H), 1.3 (4H), 1.7 (2H), 2.4-2.6 (5H), 2.8 (2H), 4.0-4.2 (2H), 5.1 (1H), 7.1-7.6 (9H), 7.8 (2H), 8.1 (1H) und 8.8 (1H) ppm.

45

■ Beispiel 162

2 (E-2 (4- (N,N-n-Butyl-ethylaminomethyl) -phenyl) -ethen-1-yl)
-N(1-carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl) -benzamid

5 Beispiel 163

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl) -2 (E-2 (4 (hexahydroaze-
pin-1-yl-methyl) -phenyl) -ethen-1-yl) -benzamid

Beispiel 164

10 N(1-Carbamoyl-1-oxo-n-hexan-2-yl) -2 (E-2 (4 (hexahydroazepin-1-yl-
methyl-phenyl) -ethen-1-yl) -benzamid

Beispiel 165

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl) -2 (E-2 (4 (N,N-diethylami-
15 nomethyl) -phenyl) -ethen-1-yl) -benzamid x Methansulfonsäure
¹H-NMR (D₆-DMSO) : δ 1.2 (6H), 2.3 (3H), 2.9 (1H), 3.1 (4H), 3.2
(1H), 4.3 (2H), 5.4 (1H), 7.2-8.0 (15H), 8.2 (1H), 8.9 (1H) und
9.4 (1H) ppm.

20 Beispiel 166

2 (E-2 (4- (N,N-n-Butyl-ethylaminome-
thyl) -phenyl) -ethen-1-yl) -N(1-carbamoyl-1-oxo-n-hexan-2-yl) -bena-
zamid
¹H-NMR (D₆-DMSO) : δ 0.8 (6H), 1.2-1.5 (7H), 1.5-1.8 (4H), 2.6
25 (2H), 2.9 (2H), 3.0 (2H), 4.3 (2H), 5.2 (1H), 7.2-7.7 (9H), 7.8
(2H), 8.1 (1H) und 8.9 (1H) ppm.

Beispiel 167

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl) -2 (E-2 (4 (N,N-diethylami-
30 nomethyl) -phenyl) -ethen-1-yl) -4-methyl-benzamid Hydrochlorid
MS : m/e = 469 (M⁺)

Beispiel 168

N(1-Carbamoyl-1-oxo-n-hexan-2-yl) -2 (E-2 (4 (N-ethyl-N-isopropylami-
35 nomethyl) -phenyl) -ethen-1-yl) -benzamid
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.5 (9H), 1.0 (3H), 1.3 (3H), 1.8 (2H), 2.1
(2H), 2.4 (4H), 3.5 (2H), 5.4 (1H), 5.7 (1H), 6.4 (1H), 6.8 (1H),
7.1 (1H), 7.2-7.6 (8H) und 7.7 (1H) ppm.

40 Beispiel 169

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl) -2 (E-2 (4 (N-ethyl-N-iso-
propylaminomethyl) -phenyl) -ethen-1-yl) -benzamid
¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.9 (6H), 1.0 (3H), 1.8 (1H), 2.2 (2H), 2.4
(2H), 3.1 (2H), 3.6 (2H), 5.7 (1H), 6.4 (1H), 6.9-7.5 (16H) und
45 7.7 (1H) ppm.

■ Beispiel 170

N(1-Carbamoyl-1-oxo-n-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N-cyclohexyl-N-methylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.8 (3H), 1.1-1.5 (9H), 1.6-2.1 (6H), 2.2 (3H),
5 2.5 (2H), 3.6 (2H), 5.4 (1H), 5.8 (1H), 6.4 (1H), 6.8 (1H), 7.0
(1H), 7.2-7.6 (8H) und 7.8 (1H) ppm.

Beispiel 171

N(1-Carbamoyl-1-oxo-n-hexan-2-yl)-2(E-2(4(N-methyl-piperazin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid Dihydrochlorid

¹H-NMR (D₆DMSO) : δ 0.9-1.9 (10H), 2.8 (2H), 4.4 (2H), 5.2 (1H),
7.4-8.2 (13H), 8.7 (1H) und 9.1 (1H) ppm.

15 Beispiel 172

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(methyl-piperazin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid Dihydrochlorid

MS : m/e = 511 (M⁺)

20

Beispiel 173

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N-cyclohexyl-N-methylaminomethyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.9 (2H), 1.1-1.4 (7H), 1.6 (1H), 1.8 (2H), 2.1
25 (2H), 2.4 (3H), 3.9 (2H), 5.5 (1H), 5.9 (1H), 6.4 (1H) und
6.8-7.8 (16H) ppm.

Beispiel 174

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid Dihydrochlorid

¹H-NMR (D₆DMSO) : δ 2.8 (1H), 3.0-3.4 (5H), 3.8-4.0 (4H), 4.4
(2H), 5.5 (1H), 7.0-8.0 (13H), 8.2 (1H), 8.7 (1H), 8.7 (1H), 9.2
(1H) und 11.8 (breit) ppm.

35 Beispiel 175

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(N,N-dimethylamino-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-nikotinsäureamid Dihydrochlorid

¹H-NMR (D₆DMSO) : δ 1.3 (6H), 2.9 (1H), 3.0-3.2 (4H), 3.3 (1H),
4.3 (2H), 5.4 (1H), 7.2-8.0 (13H), 8.2 (1H), 8.7 (1H), 9.2 (1H)
40 und 10.6 (breit) ppm.

Beispiel 176

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(1,2,5,6-tetrahydropyridin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

45 MS : m/e = 493 (M⁺)

■ Beispiel 177

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-3-chlor-2(E-2(4(N,N-dimethylamino-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid

5 Beispiel 178

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperazin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x 2 Methansulfonsäure

¹H-NMR (D₆-DMSO) : δ 2.4 (12H), 2.8-3.7 (11H), 4.5 (2H), 5.4 (1H),
10 7.2-8.0 (18H), 8.2 (1H) und 9.0 (1H) ppm.

Beispiel 179

N(1-Carbamoyl-1-oxo-n-butan-2-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid Hydrochlorid

15 ¹H-NMR (D₆-DMSO) : δ 1.0 (3H), 1.6 (1H), 1.9 (1H), 3.0-3.4 (4H),
3.7-4.0 (4H), 4.3 (2H), 5.2 (1H), 7.2-8.2 (12H), 8.9 (1H) und
11.8 (breit) ppm.

Beispiel 180

20 N(1-Carbamoyl-3-methyl-1-oxo-n-butan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperazin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x 2 Methansulfonsäure

¹H-NMR (D₆-DMSO) : δ 0.9-1.1 (6H), 2.3 (3H), 2.8 (3H), 3.0-3.8
(8H), 3.9 (2H), 5.1 (1H), 7.0-8.1 (12H) und 8.8 (1H) ppm.

25

Beispiel 181

N(1-Carbamoyl-3-methyl-1-oxo-n-butan-2-yl)-2(E-2(4(morpholin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid x Methansulfonsäure

¹H-NMR (D₆-DMSO) : δ 0.9-1.1 (6H), 2.3 (4H), 3.0-3.5 (4H), 3.6-4.0
30 (4H), 4.4 (2H), 5.2 (1H), 7.2-8.1 (12H), 8.8 (1H) und 9.8 (breit)
ppm.

Beispiel 182

35 N(1-Carbamoyl-1-oxo-n-butan-2-yl)-2(E-2(4(4-methyl-piperazin-1-yl-methyl)-phenyl)-ethen-1-yl)-benzamid Dihydrochlorid

¹H-NMR (D₆-DMSO) : δ 1.0 (3H), 1.6 (1H), 1.9 (1H), 2.8 (3H),
3.3-3.8 (10H), 5.1 (1H), 7.3-8.1 (12H), und 8.8 (1H) ppm.

Beispiel 183

40 N(1-Carbamoyl-1-oxo-n-hexan-2(4(piperidin-1-yl-methyl)-phenyl)-benzamid

Beispiel 184

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(4(piperidin-1-yl-methyl)-phenyl)-benzamid
45

44

■ Beispiel 185

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(N-methyl-tetrahydroisoquinolin-7-yl)oxy-nikotinsäureamid

Ms : m/e = 458 (M⁺)

5

Beispiel 186

N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(N-methyl-tetrahydroisoquinolin-7-yl)oxy-benzamid

Ms: m/e = 458 (M⁺)

10

Beispiel 187

N(3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)-2(4(piperidin-1-yl-methyl)-benzyloxy)-nikotinsäureamid

15 Beispiel 188

2(4(N,N-Dimethylaminomethyl)-benzyloxy)-N(3-phenyl-propan-1-al-2-yl)nikotinsäureamid

Beispiel 18920 N(3-Phenyl-propan-1-al-2-yl)-2(4(4-methylpiperazin-1-yl-methyl)-benzyloxy)-nikotinsäureamidBeispiel 19025 N(1-Carbamoyl-1-oxo-3-phenyl-propan-2-yl)-2(4(2(N,N,dimethyl-amino)-eth-1-yl))-phenyloxy-nikotinsäureamid Hxhydrochlorid

30

35

40

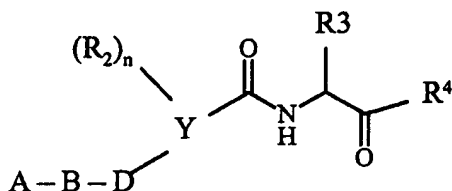
45

Patentansprüche

1. Amide der allgemeinen Formel I

5

10

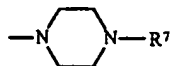


und ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, E- und Z-Formen, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, worin die Variablen folgende Bedeutung haben:

15

A $-(CH_2)_p-R^1$, wobei R^1 Pyrrolidin, Morpholin, Hexahydroazepin, Piperidin, $-NR^5R^6$ und

20



sein kann wobei die zyklischen Amine noch mit einem oder zwei Resten R^{15} substituiert sein können und R^{15} Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl und Phenyl bedeuten und R^5 , R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, CH_2Ph , Ph, CH_2CH_2Ph , wobei die Phenyl-Ringe noch mit R^6 substituiert sein können und p 1 und 2 sein können und

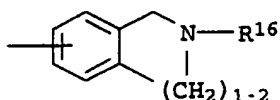
25

30

B Phenyl, Pyridyl, Pyrazyl, Pyrimidyl und Pyridazyl bedeuten kann, wobei die Ringe noch mit zu bis 2 Resten R^8 substituiert sein können, und

35

A und B zusammen auch



40

sein kann und R^{16} Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl und $(CH_2)_{1-4}$ -Phenyl bedeutet, wobei der Phenyl-Ring noch mit maximal 2 Resten R^6 substituiert sein kann, und

45

D eine Bindung, $-(CH_2)_{0-2}-O-(CH_2)_{0-2}$, $-(CH_2)_m-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$ sein kann und

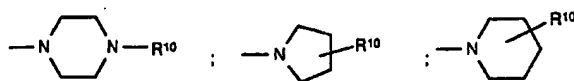
46

- R² Chlor, Brom, Fluor, C₁ - C₆ - Alkyl, NHCO-C₁ -C₄-Alkyl, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NO₂, -O-C₁-C₄-Alkyl und NH₂ bedeutet, und
- 5 R³ -C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, und der noch einen SCH₃-Rest, einen Phenyl-Ring, Imidazolyl-Ring, Indolyl-Ring und Cyclopentyl-, Cycloheptyl-, Cyclohexyl-Ring tragen kann, der seinerseits mit maximal zwei Resten R⁸ substituiert ist, wobei R⁸ Wasserstoff,
- 10 C₁-C₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, -O-C₁-C₄-Alkyl, OH, Cl, F, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, NHCO-C₁-C₄-Alkyl, -NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl und -SO₂-C₁-C₄-Alkyl bedeutet; und

- 15 Y Phenyl, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin und Pyrazin bedeutet und

R⁴ Wasserstoff, COOR⁹ und CO-Z bedeutet, worin Z NR¹⁰R¹¹, und

20

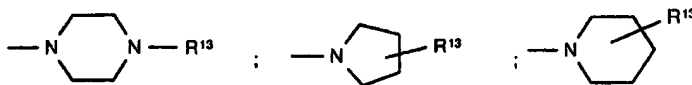


bedeutet,

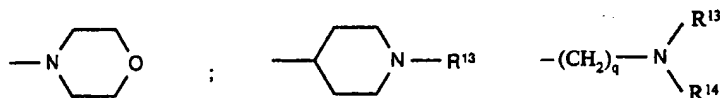
- 25 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R¹² substituiert sein kann, und

- 30 R¹⁰ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R¹² substituiert sein kann, und

35



40



- R¹¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, das noch mit einem Phenylring, der noch einen Rest R⁹ tragen kann, und substituiert sein kann, bedeutet, und

45

47

- 5 R^{12} Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, $-O-C_1-C_4$ -Alkyl, OH, Cl, F, Br, I, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, $COO-C_1-C_4$ -Alkyl, $-NHCO-C_1-C_4$ -Alkyl, $-NHCO$ -Phenyl, $-NHSO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, $-NHSO_2$ -Phenyl, $-SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl und $-SO_2$ -Phenyl bedeuten kann
- 10 R^{13} Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R^{12} substituiert sein kann, und
- 15 R^{14} Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, geradlinig oder verzweigt, bedeutet und das mit einem Phenylring substituiert kann, der selbst noch mit einem oder zwei Resten R^{12} substituiert sein kann, und
n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet, und
- m, q unabhängig voneinander eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet.
- 20 2. Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- A $-CH_2-R^1$
- 25 B Phenyl
- D $-CH=CH-$
- R^2 Wasserstoff
- 30 R^3 Benzyl, CH_2-CH_3 , $CH_2-CH_2-CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ und
- Y Phenyl und
- 35 R^4 $CO-NH_2$ und
- alle restlichen Variablen die gleiche Bedeutung wie im Anspruch 1 haben.
- 40 3. Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- A $-CH_2-R^1$
- 45 B Phenyl

48

- D -CH=CH-
- R² Wasserstoff
- 5 R³ Benzyl, CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
und
- Y Phenyl und
- 10 R⁴ Wasserstoff und
- alle restlichen Variablen die gleiche Bedeutung wie im
Anspruch 1 haben.
- 15 4. Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- A -CH₂-R¹
- B Phenyl
- 20 D -CH=CH-
- R² Wasserstoff
- 25 R³ Benzyl, CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
und
- Y Pyridin und
- 30 R⁴ Wasserstoff und
- alle restlichen Variablen die gleiche Bedeutung wie
im Anspruch 1 haben.
- 35 5. Amide der Formel I gemäß dem Anspruch 1, wobei
- A -CH₂-R¹
- B Phenyl
- 40 D -CH=CH-
- R² Wasserstoff
- 45 R³ Benzyl, CH₂-CH₃, CH₂-CH₂-CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
und

Y Pyridin und

R⁴ CONH₂ und

- 5 alle restlichen Variablen die gleiche Bedeutung wie
im Anspruch 1 haben.
6. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur
Behandlung von Krankheiten.
- 10 7. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 als
Inhibitoren von Cysteinproteasen.
- 15 8. Verwendung nach Anspruch 6 als Inhibitoren von Cystein-
proteasen wie Calpaine und Cathepsine, insbesondere Calpaine
I und II und Cathepsine B und L.
- 20 9. Verwendung von Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur
Herstellung als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten,
bei denen erhöhte Calpain-Aktivitäten auftreten.
- 25 10. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neuro-
degenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
- 30 12. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Hirnschlag und
Schädel-Hirntrauma.
- 35 13. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Alzheimerschen
Krankheit und der Huntington-Krankheit.
- 40 14. Verwendung nach Anspruch 10 zur Behandlung von Epilepsien.
- 45 15. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß dem
Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln und Behandlung
von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien, Schä-
digung durch Reperfusion nach Gefäßverschlüssen, Schädigungen
der Nieren nach renalen Ischämien, Skelett-muskel-schädigun-
gen, Muskeldystrophien, Schädigungen, die durch Proliferation
der glatten Muskelzellen entstehen, coronarer Vasospasmus,
cerebraler Vasospasmus, Katarakten der Augen und Restenosis
der Blutbahnen nach Angioplastie.

50

16. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
- 5 17. Verwendung der Amiden der Formel I gemäß dem Anspruch 1-5 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen erhöhte Interleukin-1-Spiegel auftreten.
18. Verwendung der Amide gemäß Anspruch 1-5 zur Behandlung von
10 immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen.
19. Arzneimittelzubereitungen zur peroralen, parenteralen und intraperitonealen Anwendung, enthaltend pro Einzeldosis, neben
15 den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen, mindestens eines Amides I gemäß Anspruch 1-5.

20

25

30

35

40

45